Aus dem Laboratorium von Prof. Dr. T. Gordonoff, Bern

Über die analgetischen Wirkungen von Monoaminoxydase-Hemmern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

Moritz Küpfer

von Bern

1963

19 62

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *T. Gordonoff* zum Druck als Dissertation genehmigte, gekürzte Fassung.

Bern, den 11. März 1963.

Der Dekan der Medizinischen Fakultät
Prof. Dr. *Aebi.*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderabdruck aus der Zeitschrift «Medicina experimentalis»
Vol. 7, S. 201–204 (1962)

1952 wurde von *Schnitzer und Grunberg* das 1-Isonikotinyl-2-Isopropylhydrazin (Iproniazid, Marsilid) in die Tuberkulosetherapie eingeführt. Gleichzeitig wurde die Beobachtung gemacht, daß diese Substanz auch das zentrale Nervensystem beeinflußt und zu einer Hebung der Stimmung und zur Förderung der psychischen Aktivität führt. Bald darauf konnte *Zeller* die Monoaminoxydase-hemmende Wirkung dieser Substanz beschreiben. Eine große Anzahl von Monoaminoxydase-hemmenden Substanzen wurden inzwischen als Psychopharmaka eingeführt und verwendet. 1957 hatte *Cesarman* (2) dieses Psychopharmakon einem Patienten verordnet, der zugleich auch an Angina pectoris litt. Der Patient stellte eine Abnahme der anginösen Beschwerden fest, und diese Gruppe der Monoaminoxydase-Hemmer fand bald auch Eingang in die Therapie der Angina pectoris.

Die analgetischen Effekte dieser Gruppe wurden bis vor kurzem nur in der Klinik festgestellt. Experimentelle Untersuchungen nach dieser Richtung hin sind bis vor kurzem nicht durchgeführt worden. Erst nach Fertigstellung unserer experimentellen Untersuchungen erschien die einzige experimentelle Arbeit von *Emele, Shanaman und Warren* (1961) (3), die im Tierversuch mit 2 Verbindungen analgetische, dem Codein ähnliche Wirkungen feststellen konnten, allerdings schon mit kleineren Dosen als mit Codein, Wirkungen aber, die von der Hemmung der Monoaminoxydase unabhängig sind und auch nicht mit dem Serotoningehalt

Eingegangen: 7. September 1962.

und den Catecholaminen in Zusammenhang gebracht werden könnten.

Unsere Versuche wurden durchgeführt mit den 4 in der Schweiz gebräuchlichen Monoaminoxydase-Hemmern, Marsilid®, Marplan®, Niamid® und Stinerval®. Wir untersuchten die analgetischen Effekte an Ratten, mit der Methode von *Wolff, Hardy und Goudell,* wie auch an Kaninchen mit der Methode von *Gordonoff* [1]. Wir konnten die Analgesie sowohl an der Ratte, wie auch am Kaninchen feststellen. Sie trat bei der peroralen Verabreichung nach 20–40 Minuten ein und hielt 100–120 Minuten an.

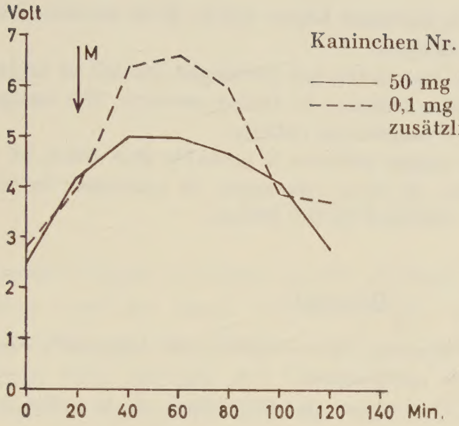
Unsere Resultate wurden statistisch nach Student berechnet. Während wir bei der Ratte mit 25 mg Marsilid® pro 100 g per os einen signifikanten Effekt festgestellt haben ($p. < 0{,}01$), waren bei den andern Substanzen die Werte nur schwach signifikant. Beim Kaninchen hingegen mit je 50 mg pro kg per os konnten wir mit allen 4 Substanzen signifikante Werte feststellen ($p < 0{,}01$). Vergleicht man die analgetischen Effekte mit den psychopharmakologischen Wirkungen, wie sie in der Klinik beschrieben wurden, so fällt es auf, daß die Psychiater erst nach einer längern Verabreichung psychische Wirkungen beschreiben konnten, die analgetischen Effekte traten aber schon nach 20–40 Minuten ein und hielten maximal 100–120 Minuten an.

In der Reihe der Untersuchungen, die wir gegenwärtig mit den Analgetika und Lokalanästhetika in Kombination mit cholinergischen Stoffen (*Gordonoff*) (5) durchführen, haben wir auch mit Marplan®, 50 mg pro kg per os, dem Kaninchen 0,1 mg Mestinon® subkutan appliziert. Wir haben auch mit diesem Stoff eine Verstärkung der analgetischen Wirkung festgestellt, wie auch bei den andern Analgetika und Lokalanästhetika (s. Abb.).

Es handelt sich hier zweifelsohne um eine zentrale analgetische Wirkung, die aber offenbar mit der psychopharmakologischen Wirkung nichts zu tun hat. Die analgetischen Effekte, wie sie auch bei anginösen Patienten zu sehen sind, sind nicht stark genug und vor allem zu kurz, um die Besserung der Angina pectoris allein darauf zurückführen zu können. Vielmehr muß man die gün-

---

[1] Die Zahnpulpa-Methode am Kaninchen wird in meinem Laboratorium seit 1931 gebraucht. Die erste Veröffentlichung erfolgte durch *Batt* (1) in seiner Dissertation 1935. *Fleisch und Dolivo* (4) haben die Genauigkeit dieser Methode im Vergleich zu den andern Methoden zur Auswertung der Analgetika hervorgehoben.



Kaninchen Nr. 87, Gew. 2820 g
——— 50 mg Marplan/kg per os allein
- - - - 0,1 mg Mestinon subkutan (M) zusätzlich zu Marplan

stigen Effekte bei der Angina pectoris auf eine Besserung der Stimmungslage zurückzuführen, so daß der Patient sein Leiden und seine Schmerzen besser verträgt.

Zusammenfassung

Die Monoaminoxydase-Hemmer (Marsilid[R], Marplan[R], Niamid[R] und Stinerval[R]) wirken analgetisch.

Die Analgesie wurde sowohl an der Ratte, als auch am Kaninchen mittels der Zahnpulpamethode festgestellt.

Die analgetischen Effekte, vor allem am Kaninchen, sind signifikant ($p < 0,01$).

Die Analgesie setzt bei der peroralen Verabreichung schon nach 20—40 Minuten ein, hält aber nicht länger als 100-120 Minuten an.

Die nicht sehr starken und lange genug anhaltenden analgetischen Effekte können uns die Wirksamkeit dieser Gruppe bei der Angina pectoris nicht erklären. Mit der Monoaminoxydase-Hemmung hat die Analgesie nichts zu tun.

Offenbar ist der günstige Effekt bei der Angina pectoris vor allem auf die psychopharmakologische Wirkung dieser Gruppe zurückzuführen und hauptsächlich auf diese, indem der Patient die Leiden und Schmerzen besser verträgt.

Summary

The monoamine oxidase inhibitors (Marsilid[R], Marplan[R], Niamid[R] and Stinerval[R]) possess analgesic activity.

Analgesia was demonstrated in both the rat and the rabbit by the dental pulp method.

The analgesic effects, especially in the rabbit, are statistically significant ($p < 0.01$).

After oral administration, analgesia begins within 20-40 minutes, but does not last longer than 100-120 minutes.

The analgesic effects are not strong nor prolonged enough to explain the effectiveness of this group of substances in angina pectoris. The analgesia is unrelated to the inhibition of monoamine oxidase.

The beneficial effect in angina pectoris is probably due above all to the psychopharmacological action of these substances, in particular in that the pain and distress are better tolerated by the patient.

Résumé

Les inhibiteurs de la monoaminoxydase (Marsilid^R, Marplan^R, Niamide^R et Stinerval^R) agissent comme analgésiques.

Cette action a été mise en évidence par la méthode de la pulpe dentaire chez le lapin et aussi chez le rat.

Les effets analgésiques sont significatifs surtout chez le Lapin ($p < 0,01$).

Ils commencent 20 à 40 minutes après administration du produit per os mais ne durent pas plus de 100 à 120 minutes.

Ces effets, ni très puissants ni assez soutenus, ne nous permettent pas d'expliquer l'efficacité de ce groupe sur l'angor. L'analgésie n'a rien à voir avec l'inhibition de la monoaminoxydase.

Manifestement, cet effet favorable sur l'angine de poitrine peut être rapporté avant tout à l'activité psychopharmacologique de ce groupe qui permet au malade de mieux supporter la douleur.

Literatur

1. *Batt, W.:* Über eine neue Methode zur Auswertung der Analgetika. Diss. (Bern 1935).
2. *Cesarman, T.:* Serendipitia y angina de pecho. Arch. Inst. Cardiol. Méx. *27:* 563 (1957).
3. *Emele, J. F.; Shanaman, J.* and *Warren, M. K.:* The analgesic activity of phenelzine and other compounds. J. Pharmacol., Baltimore *134:* 206 (1961).
4. *Fleisch, A.* und *Dolivo, M.:* Auswertung der Analgetika im Tierversuch. Helv. physiol. pharmacol. Acta *11:* 305 (1953).
5. *Gordonoff, T.:* Pain and the inhibition of cholinesterase. Farmaco *17:* 364 (1962).

Curriculum vitae

Moritz Küpfer, geboren am 26. Oktober 1933 in Thun als Sohn des Max und der Anna Küpfer-Knutti, ist in Interlaken aufgewachsen, wo er die Primar- und Sekundarschule besuchte. Im Frühling 1949 erfolgte der Übertritt an das Freie Gymnasium in Bern, wo er im Herbst 1953 die Matura bestand. Nach einem Semester Praktikum in der Zent A.G. in Bern und Studium an der Abteilung für Elektrotechnik der ETH begann er im Frühling 1955 das Medizinstudium an der Universität in Basel. Er wechselte nach Bestehen des anatomisch-physiologischen Examens für Ärzte an das zahnärztliche Institut der Universität Bern, wo er das Staatsexamen im Herbst 1960 mit Erfolg bestand. Seither ist er im zahnärztlichen Institut als Assistent tätig.